



Title	ラット脂肪肝および虚血再灌流合併時の肝細胞障害に対する ^{99m} Tc-GSAによる定量的評価
Author(s)	木本, 光則
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(5), p. 311-316
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18397
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

ラット脂肪肝および虚血再灌流合併時の肝細胞障害に対する^{99m}Tc-GSAによる定量的評価

木本 光則

岡山大学医学部放射線医学教室

Quantitative Evaluation of ^{99m}Tc-GSA for Fatty Liver and Ischemia-Reperfusion Injury in Rats

Mitsunori Kimoto

^{99m}Tc-GSA (GSA) liver scintigraphy was performed in rats with fatty liver and ischemia-reperfusion injury to study the usefulness of GSA in evaluating these pathological processes.

Fatty liver was produced by feeding rats a choline-deficient diet. The rats with fatty liver were divided into five groups according to the length of the diet (controls, two weeks, six weeks, 10 weeks, and 12 weeks). In the rats dieted for two weeks and six weeks, regional hepatic ischemia was also induced by clamping the left hepatic artery and the left portal vein for 10 minutes, then reperfusion was performed for 15 minutes.

GSA was administered via the IVC. t_{90} , or the time at which the liver time activity curve reached ninety percent of its peak value, was used as an index of GSA hepatic uptake, Ku and Kd, determined by two compartment analysis, were also used as indices. In rats of the fatty liver group, we confirmed microscopically that various degrees of fatty infiltration existed according to the diet period, and t_{90} became significantly longer according to the severity of fatty infiltration. Ku and Kd also decreased according to the severity of fatty infiltration.

In the rats with fatty infiltration and ischemia-reperfusion injury, t_{90} also increased according to the severity of fatty infiltration, becoming longer than in the rats without ischemia-reperfusion injury.

Quantitative analysis of GSA liver scintigraphy was useful for evaluating fatty liver and ischemia-reperfusion injury.

Research Code No. : 725

Key words : ^{99m}Tc-GSA, Liver scintigraphy, Fatty liver, Reperfusion injury, Rat

Received Dec. 22, 1994 ; revision accepted Mar. 22, 1995
Department of Radiology, Okayama University, Medical School

はじめに

ガラクトシルヒト血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム(^{99m}Tc-GSA)は、ヒト血清アルブミンに人工的にガラクトース残基を取り込んだ合成糖蛋白に、安定な^{99m}Tc標識を囲って二官能基キレート剤、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)¹⁾を導入した放射性医薬品であり、哺乳類の肝細胞にのみ存在するアシアロ糖蛋白レセプター(ASGP-R)²⁾に親和性を有し、肝機能を直接反映する定量的診断が可能である。

脂肪肝は臨床的には高頻度に見られる疾患であり、超音波検査やCT検査により容易に診断されることが多いが、その場合の肝予備能低下の有無およびその程度を知ることは難しい。^{99m}Tc-GSAの第3相臨床試験では417症例中脂肪肝の症例は6例のみであり³⁾、^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィは臨床的にも慢性肝炎や肝硬変などの慢性肝疾患に施行されることが多く、脂肪肝についての基礎的な報告は見られない。

また、肝移植時のドナーの肝臓の臓器保存時や、ショック時の肝細胞障害では、肝臓の虚血時だけでなく再灌流時の肝細胞障害も問題となる。橋村ら⁴⁾は正常ラット肝で、郷原ら⁵⁾は閉塞性黄疸ラット肝でそれぞれ虚血再灌流時の肝細胞障害を^{99m}Tc-GSAを用いて評価している。今回、^{99m}Tc-GSAにより脂肪肝、さらに脂肪肝における虚血再灌流による肝細胞障害をラットを用いて定量的に評価を行った。

対象および方法

1. 実験動物および実験モデル作製

Wistar系雄性ラット(250-350g)を用い、脂肪肝モデルの作製には、コリン欠乏食(オリエンタル酵母工業社製)を摂取させた⁶⁾。脂肪肝モデルは、コリン欠乏食をそれぞれ2週間、4週間、6週間、10週間および12週間投与したもの、それぞれ2週群、4週群、6週群、10週群および12週群(各群ともn=6)とした。また、普通の固形飼料を摂取させたものを対照群(n=6)とした。虚血モデルとしては、非脂肪肝ラットに虚血再灌流を行った群(n=5)、およびコリン欠乏

食をそれぞれ2週間および6週間投与したラットに虚血再灌流を行った群(それぞれn=6)を設定した。虚血モデルは、データ収集直前に左肝動脈および門脈左枝を血管鉗子にて10分結紮後開放し、15分再灌流させることにより作製した。

2. ^{99m}Tc-GSAを用いた検討

1) データ収集方法

ラットを背臥位に固定しエーテル麻酔下に開腹した。シンチカメラはピンホールコリメータを装着したPHILIPS社製DIAGNOST-Cを使用し、心臓、肝臓全体が有効視野に入るよう位置を設定した。^{99m}Tc-GSA170μg/kgを下大静脈より急速静注し、静注直後よりマトリックスサイズ64×64、毎分4フレームで、計120フレーム、30分間連続ダイナミック・データの収集を行った。

2) データ解析方法

データ処理にはPHILIPS社製gamma processor 673を使用した。肝臓および心臓全体に関心領域を設定し、クリアランス曲線をおのおの作製し、肝のクリアランス曲線から^{99m}Tc-GSAの肝集積の指標としてWooldeら⁷⁾の方法と同様に、最大カウントの90%に達するまでに要した時間t₉₀を算出した(Fig.1)。またクリアランス曲線は、河ら⁸⁾の報告と同様にtwo compartment modelとし、半直線部分より肝外放出率K_e(1/min)、心残留率K_r(1/min)を最小2乗法により算出し、これらの直線と計測曲線との差から肝摂取率K_u(1/min)および心消失率K_d(1/min)を求めた(Fig.2)。

3) 脂肪肝あるいは虚血再灌流による肝細胞障害とRIパラメータに関する検討

脂肪肝モデルではコリン欠乏食の投与週数とt₉₀、K_u、K_dとの関係を検討した。また虚血モデルでは、虚血再灌流を行うことによるt₉₀の変化について、さらにコリン欠乏食投与週数とt₉₀の関係も検討した。

t₉₀、K_u、K_dのそれぞれのパラメータについて、多群間の有意差検定にはKruskal-Wallis testを、各群間の有意差検定にはMann-Whitney's U testを用いた。

4) RIパラメータ間の相関性の検討

t₉₀、K_u、K_dのパラメータについて相互に関連があるか否かを検討するため、t₉₀とK_u、t₉₀とK_dとの相関の直線回帰分析を行い、相関係数を算出し検討した。

3. 病理組織学的検討

1) H-E染色による病理組織学的検討

脂肪肝モデルではシンチグラム撮像後、肝組織を摘出した。ホルマリン固定後、H-E染色にて病理組織学的な検討を行った。

2) 病理組織学的所見とRIパラメータとの関係の検討

病理学的所見としてa)脂肪沈着、b)類洞腔の狭小化、c)線維化をとりあげ、おのおのをt₉₀値と比較した。

a) 脂肪沈着

肝細胞のうち脂肪滴を含有する細胞の割合を①0-75%②75-100%の2群に分け、t₉₀との関連をMann-Whitney's U testを用いて有意差検定を行った。

b) 類洞腔の狭小化

類洞腔の狭小化の所見のあるものとないものの2群に分け、t₉₀との関連を同様にMann-Whitney's U testを用いて有意差検定を行った。

c) 線維化

線維化の程度により線維化の見られないもの(-)、わずかに線維化を認めるもの(±)、偽小葉の形成過程にあるもの(+)、偽小葉の完成しているもの(2+)の4群に分け、t₉₀との相関をSpearman順位相関係数により検定した。

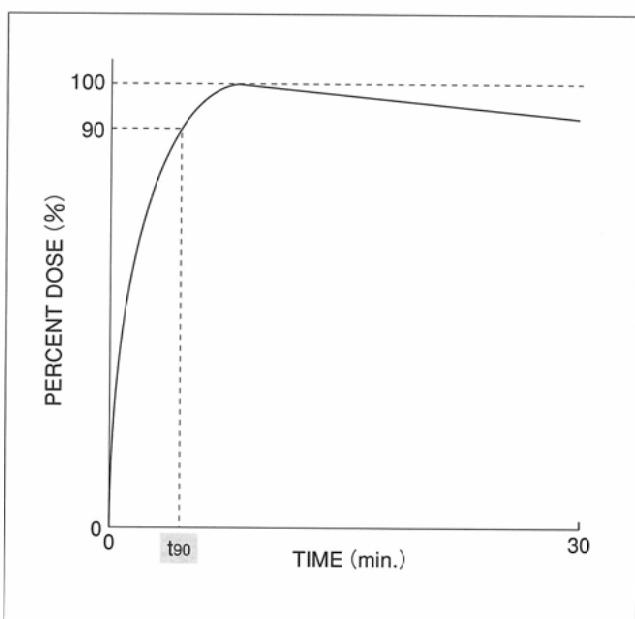


Fig.1 t₉₀⁷⁾, an index of hepatic uptake of Tc-GSA, is the time at which the liver time-activity curve reached 90% of its peak.

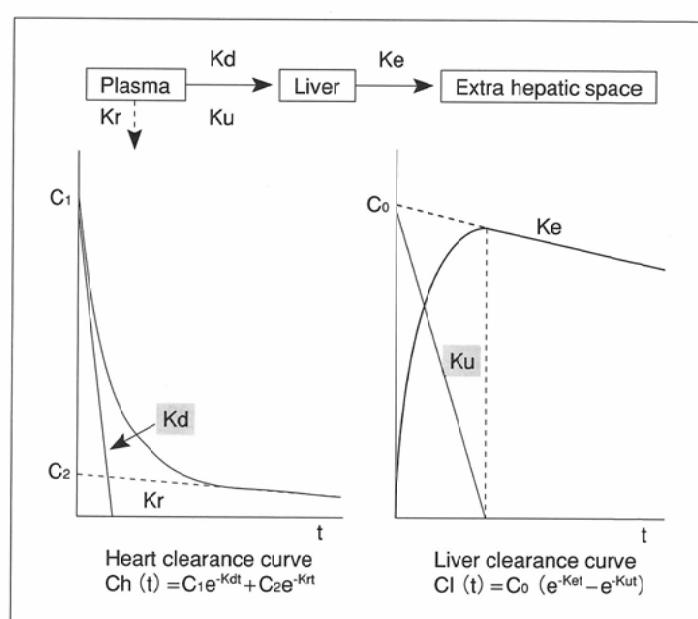


Fig.2 Compartmental scheme for the distribution of Tc-GSA. Each curve was analyzed by the two compartment model⁸⁾.

結 果

1. 脂肪肝モデルとRIパラメータとの関連

t_{90} 値は、多群間で有意差が見られた($p < 0.0001$)。また、対照群とおのの6週群、10週群および12週群との間、4週群と6週群との間、10週群と12週群との間、2週群とおのの6週群^{*}、10週群および12週群との間、4週群とおのの10週群および12週群との間、6週群と12週群との間に有意差が見られ(* $p < 0.05$ 、他は $p < 0.01$)、コリン欠乏食投与週数が増え脂肪肝の程度が進むにつれて、 t_{90} 値は段階的に延長した(Fig.3(A))。

Ku(肝摂取率)も同様に、多群間で有意差が見られた($p < 0.0005$)。また対照群とおのの6週群、10週群との間、4週群と6週群との間、2週群とおのの6週群^{*}、10週群との間、4週群とおのの6週群、10週群との間に有意差が見られ(* $p < 0.05$ 、他は $p < 0.01$)、脂肪肝の程度が進むにつれて、Ku値は減少した(Fig.3(B))。

Kd(心消失率)でも、多群間で有意差が見られた($p < 0.001$)。また、対照群とおのの6週群、10週群との間、4週群と6週群との間、2週群とおのの6週群^{*}、10週群との間、4週群とおのの6週群、10週群との間に有意差が見られ(* $p < 0.05$ 、他は $p < 0.01$)、Kd値も段階的に減少していった(Fig.3(C))。

2. 虚血再灌流モデルとRIパラメータとの関連

虚血再灌流モデルにおいても t_{90} 値は脂肪肝の程度が進むに

つれて延長しており、多群間において($p < 0.05$)、および対照群と6週群との間に有意差が見られた($p < 0.01$) (Fig.4(A))

また非虚血モデルと虚血再灌流モデルを比較すると、対照群、2週群および6週群においておのの非虚血群と虚血群との間に有意差が見られた($p < 0.05$) (Fig.4(B))。

3. RIパラメータ間の相関性の検討

t_{90} とKuの間には強い相関関係($r = -0.938$)が見られた (Fig.5(A))。また t_{90} とKdの間にも同様に強い相関関係($r = -0.906$)が見られた (Fig.5(B))。

4. 病理組織学的検討

病理組織学的に代表的な所見としては、2週群では、中心静脈周囲の肝細胞は形態がよく保たれ脂肪変性の像も軽度であるが、小葉周辺帯を優位に大小の脂肪滴が見られた。6週群では、小葉周辺帯を優位とした脂肪浸潤は顕著となり肝全体にびまん性に広がり、類洞腔の狭隘化も見られていた。10週群では、小葉周辺帯から小葉中心部への線維化が見られ、偽小葉形成の途中過程と考えられた。12週群では、偽小葉形成を伴った高度の線維化が見られたものが多くかった。

病理組織学的所見とRIパラメータとの関係の検討を行ったところ、

a) 脂肪沈着

t_{90} 値は、0-75%群で $265.8 \pm 49.4\text{sec.}$ 、75-100%群で $563.4 \pm 265.5\text{sec.}$ であり、有意差が見られた($p < 0.0005$)。

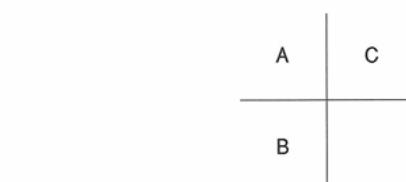
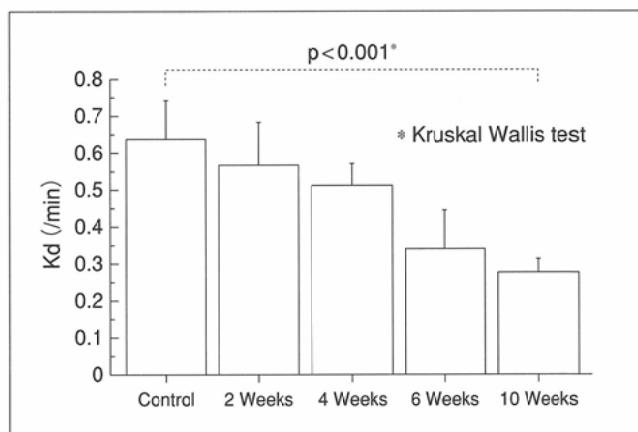
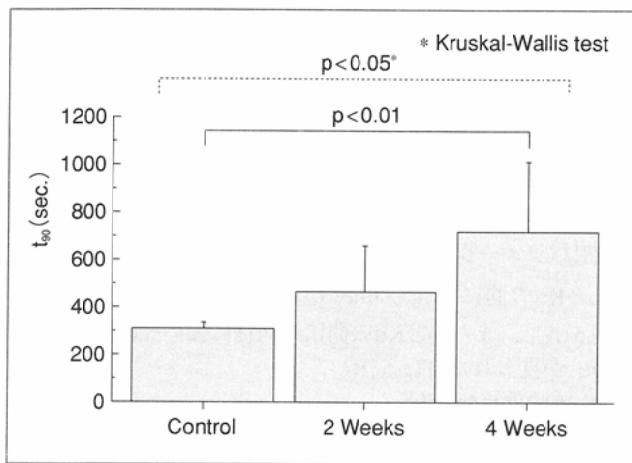
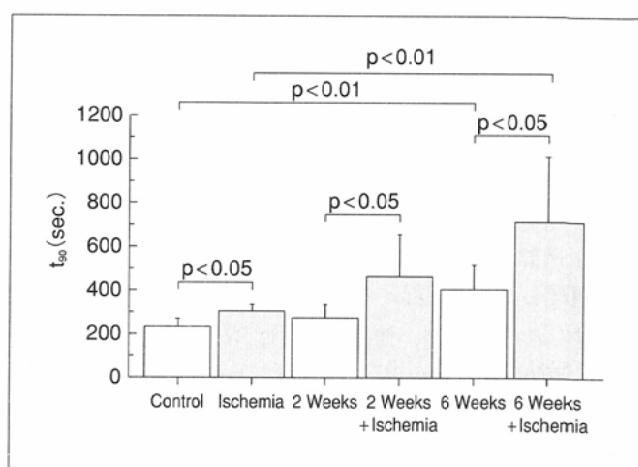


Fig.3 Correlation of t_{90} (A), Ku(B), and Kd(C) with the period of the diet. t_{90} became significantly longer according to the fatty infiltration severity. Ku and Kd also decreased according to the fatty infiltration severity.

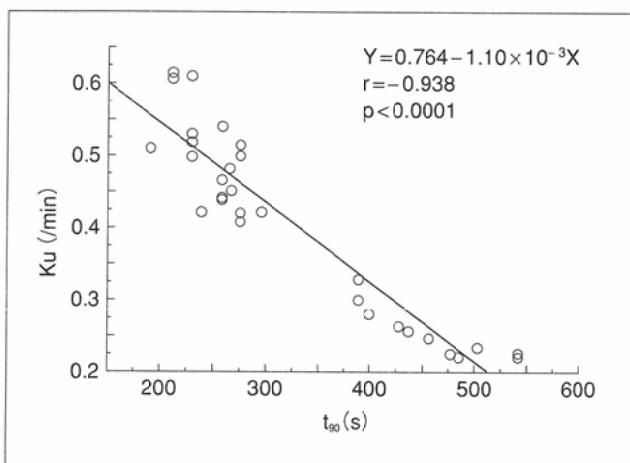


(A)

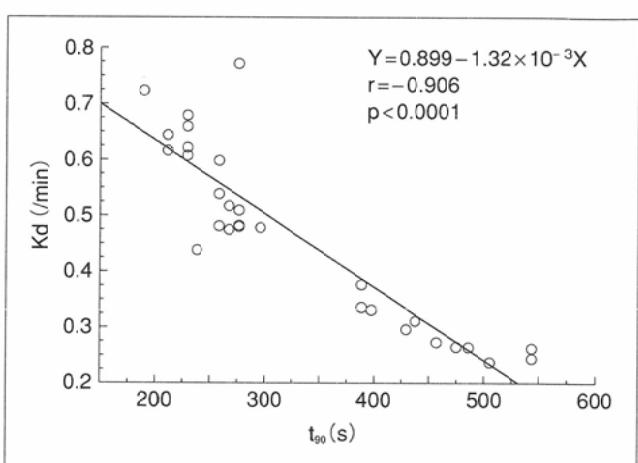


(B)

Fig.4 t_{90} also became significantly longer according to the fatty infiltration severity in the rats with ischemia-reperfusion injury (A), and became longer than in the rats without ischemia-reperfusion injury (B).



(A)



(B)

Fig.5 t_{90} and Ku (A), t_{90} and Kd (B) well correlated.

b) 類洞腔の狭小化

t_{90} 値は、狭小化のない群で 265.8 ± 49.4 sec., 狹小化のある群で 563.4 ± 265.5 sec.であり、有意差が見られた($p < 0.0005$)。

c) 線維化

t_{90} 値と線維化のスコアとの間には、有意な相関関係が見られた($p < 0.0001$) (Fig.6).

考 察

脂肪肝は臨床的に高頻度に見られる疾患である。脂肪肝の原因としてはアルコール過飲、糖尿病、過剰栄養、低栄養、その他(妊娠脂肪肝、Reye症候群、ステロイド投与によるものなど)がある。脂肪肝の多くは肝硬変に移行することはないが、長期・大量飲酒者に見られる高度の脂肪肝は肝硬変に移行する可能性がある^{9), 10)}。また脂肪肝は肝移植の際にも問題となり、特に高度の脂肪肝は移植後のprimary nonfunctioningとの関連を指摘されている。肝移植の際のドナーの脂肪肝の程度により、ドナーの選択基準を設けることを主張する意見もある¹¹⁾。

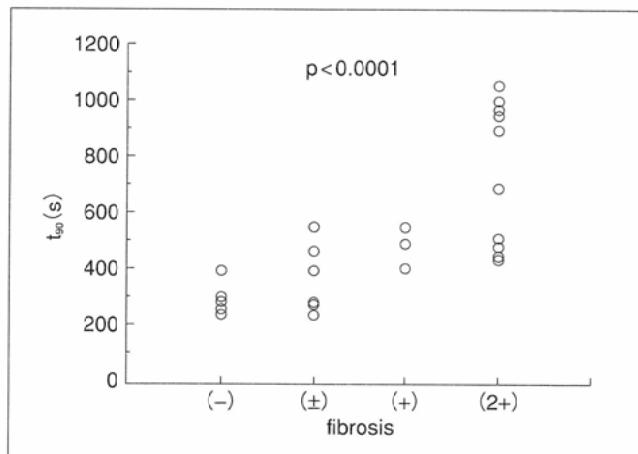


Fig.6 t_{90} became longer according to the severity of fibrosis.

脂肪肝に関する肝シンチグラフィの報告は決して多くない。CTにおいて不均一脂肪肝が認められた場合、肝シンチグラフィは肝腫瘍の否定に役立つ¹²⁾。逆にフチン酸による肝シンチグラフィで不均一脂肪肝の中のspared areaと思われる部位のRI集積増加の報告もある¹³⁾。さらに¹³³Xeを用いて検討を行うと、脂肪肝の程度に応じてRI摂取が増加することが今まで指摘されており、これによる肝の脂肪蓄積量に

についての定量的評価の試みも行われている¹⁴⁾。しかし脂肪肝における肝細胞傷害、肝予備能低下に関する^{99m}Tc-GSAによる定量的検討は見られない。

哺乳類の肝細胞膜表面にはASGP-Rが存在し、血中の糖蛋白と特異的に結合し肝細胞内に取り込んでおり、ASGP-Rは肝における糖蛋白質代謝に関与している¹⁵⁾。肝硬変などの慢性肝疾患では、肝機能の低下は、個々の肝細胞の機能低下ではなく、機能する肝細胞総数の減少によるとされている¹⁶⁾。1個の肝細胞壞死はその肝細胞上のASGP-Rの消失であり、ASGP-Rの総数は減少することになる。実際、慢性肝炎や肝硬変などの肝疾患ではASGP-Rが減少することが知られている¹⁷⁾。^{99m}Tc-GSAはASGP-Rと定量的に結合し⁸⁾、肝細胞内に取り込まれるため、肝機能を直接反映する定量的診断が可能な放射性医薬品である^{18), 19)}。

^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィでは、肝予備能を評価する指標として肝摂取率LHL15、血中消失率HH15が臨床的に主に用いられている^{3), 18), 19)}。また他の指標としては、複雑な解析を必要とするが、KawaらがMichaelis-Menten型非線形5コンパートメントモデルにより、肝血流量(Q)および(受容体結合による^{99m}Tc-GSAの)最大除去率(Rmax)を求めている²⁰⁾。

今回の検討は動物実験でもあり、2コンパートメントモデルにより肝摂取率Kuおよび心消失率Kdを求めた。また、より簡便な指標として肝のクリアランス曲線より最大カウントの90%に達するまでに要した時間t₉₀を求めた。その結果、コリン欠乏食の投与週数が増え脂肪肝の程度が進むにつれて、t₉₀は延長し、肝摂取率Kuおよび心消失率Kdはおのおの減少した。病理学的検討もあわせて考えると、正常肝から脂肪肝を経て脂肪性肝硬変に至る過程での各段階での肝予備能を反映していると考えられた。またt₉₀は肝のクリアランス曲線のみから求めることのできる指標であり、複雑な解析の必要がないが、今回KuおよびKdとも高い相関関係が確認でき、簡便かつ有用な指標と考えられた。このため後の虚血再灌流モデルでは指標としてt₉₀のみを用いた。

ラットにコリン欠乏食を投与することにより脂肪肝を作製したが、コリン欠乏状態ではリン脂質の合成が障害されることにより超低比重リポ蛋白(VLDL)の脂質構成に異常をきたし、トリグリセライドの肝から血中への輸送が障害され、肝にトリグリセライド蓄積が生じるとされている²¹⁾。コリン欠乏食投与後肝細胞の脂肪浸潤は急速に進行し、石井らによれば、病理組織学的には2週後には肝小葉中心帯を中心として大滴性脂肪化が高度に見られるようになり、5週で肝小葉中心帯に、特に中心静脈を中心とする線維化が発現し、8週以後には中心静脈相互間および門脈域相互間の線維性結合を肝小葉改築の基本型とする肝硬変像が出現したとしている⁶⁾。今回の検討でもコリン欠乏食の投与週数を変えることにより程度の異なる脂肪肝を作製し、病理学的にも確認したが、2, 4, 6週群では脂肪肝の病理像が見られ、10週群および12週群では脂肪性肝硬変の病理像が見られた。今回の^{99m}Tc-GSAの各パラメータは比較的早い時期の肝

硬変のない時期より徐々に変化が始まっており、脂肪肝単独でも肝予備能低下の可能性があると考えられた。

ここでコリン欠乏食投与週数の少ない群では個体差による脂肪化の誤差の影響も否定できないと考えられるので、コリン欠乏食投与週数に応じて異なる程度の脂肪肝が作製されるという前提とはやや矛盾するが、病理学的所見とt₉₀との関連の検討も行った。t₉₀は、脂肪沈着0-75%群と75-100%群との間では有意差があり、やはり脂肪変性による肝障害が高度になるとt₉₀は延長した。また線維化の程度とt₉₀との間にも相関が見られ、脂肪変性による軽度の肝障害から脂肪性肝硬変にいたるまでの過程でt₉₀は延長しており、コリン欠乏食投与週数による検討と同様の結果が確認された。ただ今回のコリン欠乏食投与週数は段階的であり、アランダムに脂肪肝を拾いあげて病理組織と比較検討しているわけではないので、これはあくまで参考にすぎない。

肝臓での虚血再灌流障害は、ショック時の肝障害や肝移植時の臓器保存などでは重要な問題である。肝臓が虚血性障害に陥るのは、臨床的にはショック、心不全、DICなどの主要血管に閉塞が見られないいわゆるnon-occlusive stateが臨床的には多いと考えられるが、肝移植時にはocclusive stateによる障害が起こる。また細胞障害は虚血時だけでなく血流再開後も障害が進展することはJenningsら²²⁾により報告されている。また肝臓での虚血再灌流障害の病因としては活性酸素および過酸化脂質の関与が示唆されている²³⁾⁻²⁵⁾。橋村ら⁴⁾は正常ラット肝に虚血再灌流モデルを作製し、^{99m}Tc-GSAによる評価を行っているが、今回は脂肪肝に対する虚血再灌流障害の影響を評価するためにラット脂肪肝に虚血再灌流モデルを作製し^{99m}Tc-GSAでの評価を試みた。日本では、脂肪肝やアルコール性肝障害では臨床的にはあまり問題とならない軽度の肝障害の場合が多く、肝移植のドナーとして脂肪肝などの軽度の肝障害がある場合に適当かどうかという問題が考えられる。第1の実験では脂肪肝モデルの評価を行ったが、第2の検討はドナーが脂肪肝であった場合の肝移植時の虚血状態を想定して行っており、肝の虚血再灌流モデルの作製には、左肝動脈および門脈左枝の血流を遮断した後再開通させた。橋村ら⁴⁾は正常ラット肝での虚血再灌流モデルに対して、虚血時間あるいは再灌流時間をそれぞれ変化させて^{99m}Tc-GSAにより評価しているが、その結果より今回の検討では10分虚血後15分再灌流を最適と考えた。また彼らは同時にレーザドップラー血流計を用いて再灌流時の血流回復を確認している。今回脂肪肝ラットに虚血再灌流を行った結果、虚血群と非虚血群との間には有意差が見られ、虚血群内でも脂肪肝が高度になるにつれt₉₀は延長していった。虚血による肝細胞障害は脂肪変性に対し相加的な効果を持つことが明らかとなった。また虚血再灌流時でも脂肪肝が高度であるほど全体としての肝細胞障害も高度となった。肝移植のドナーとして脂肪肝は、それによる肝障害に加え虚血による障害も加わることになり、虚血時間も極力短縮すべきであるが²¹⁾、^{99m}Tc-GSAはこの問題に関しては肝障害を定量的に評価可能で、有効

な検査法となりうると思われた。

ま と め

1. ラットを用いた動物実験により、脂肪肝および虚血再灌流による肝細胞障害に対して^{99m}Tc-GSAによる定量的評価を行った。
2. 肝への集積の指標 t_{90} は、脂肪肝が高度になるのに伴って延長した。
3. 肝摂取率Kuおよび心消失率Kdは、脂肪肝が高度になるのに伴って減少した。
4. 虚血群では、非虚血群に比べて t_{90} 値は延長した。
5. 虚血群では、脂肪肝の程度に応じて、 t_{90} 値は延長した。

6. 以上より、脂肪肝および虚血再灌流による肝細胞障害の評価において^{99m}Tc-GSAは有用と考えられた。

稿を終えるに当たり、御指導、御校閲を賜りました岡山大学医学部放射線医学教室 平木祥夫教授に深甚なる謝意を表します。ならびに直接御指導いただきました赤木史郎博士に深く感謝致します。また、病理組織について御指導いただきました栄 勝美博士、御援助いただきました核医学診療室 永谷伊佐雄技官に深謝致します。GSAを御提供いただきました日本メジフィジックス株式会社に感謝致します。

なお、本論文の要旨は第53回日本医学放射線学会総会(1994年4月)、第34回日本核医学会総会(1994年9月)において発表した。

文 献

- 1) Hnatowich DJ, Layne WW, Childs RL : The preparation and labeling of DTPA-coupled albumin. Int J Appl Radiat Isot 33 : 327-332, 1982
- 2) Morell AG, Gregoridis G, Scheinberg H, et al : The role of sialic acid in determining the survival of glycoproteins in the circulation. J Biol Chem 246 : 1461-1467, 1971
- 3) 鳥塚莞爾、河 相吉、工藤正俊、他：新しい肝機能イメージング剤^{99m}Tc-GSAの第3相臨床試験。核医学 29 : 159-181, 1992
- 4) 橋村伸二、河野良寛、郷原英夫、他：^{99m}Tc-GSAによるラット肝虚血後再灌流モデルにおける肝細胞障害の定量的評価。日本医学会誌 52 : 503-504, 1992
- 5) 郷原英夫、河野良寛、栄 勝美、他：閉塞性黄疸ラットの虚血後再灌流時の肝細胞障害における^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィの有用性の検討。RADIOISOTOPES 41 : 407-410, 1992
- 6) 石井公道、刈部ひとみ、新井重紀、他：ラットにおけるコリン欠乏食脂肪肝の経過とエストロゲン剤による抑制並びに修復効果。肝臓 28 : 884-890, 1987
- 7) Woodle ES, Vera DR, Stadalnik RC, et al : Tc-NGA imaging in liver transplantation ; Preclinical studies. Surgery 102 : 55-62, 1987
- 8) 河 相吉、羽間 弘、小島通真、他：アシアロ糖タンパク；アシアロ糖タンパク受容体系を応用した新しい肝機能検査法の開発 第2報 標識ネオ糖タンパクのクリアランス定量性の検討。核医学 23 : 917-926, 1986
- 9) 奥平雅彦：脂肪肝および脂肪性肝硬変の病理。臨床病理 8 : 15-25, 1960
- 10) 奥平雅彦、佐々木憲一、中 英男、他：脂肪肝と肝硬変との関係。最新医学 33 : 512-517, 1978
- 11) Adam R, Reynes M, Johann M, et al : The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. Transplant Proc 23 : 1538-1540, 1991
- 12) Lisbona R, Rush CL, Derbekyan V, et al : Radiocolloid liver imaging in hepatic steatosis. Clin Nucl Med 11 : 183-187, 1986
- 13) Imaeda T, Inoue A, Doi H, et al : Increased focal uptake of Tc-^{99m} stannous phytate in an irregular fatty liver demonstrated by SPECT imaging. Clin Nucl Med 15 : 504-506, 1990
- 14) Yeh SH, Wu LC, Wang SJ, et al : Xenon-133 hepatic retention ratio ; A useful index for fatty liver quantification. J Nucl Med 30 : 1708-1712, 1989
- 15) 田代 裕、沢村隆也、中田 博、他：肝のアシアロ糖蛋白質の取込みとその異常。代謝 20 : 153-164, 1983
- 16) Wood AJJ, Villeneuve JP, Branch RA, et al : Intact hepatocyte theory of impaired drug metabolism in experimental cirrhosis in the rat. Gastroenterology 76 : 1358-1362, 1979
- 17) Sawamura T, Nakada H, Hazama H, et al : Hyperasialoglycoproteinemia in patients with chronic liver diseases and/or liver cell carcinoma. Gastroenterology 87 : 1217-1221, 1984
- 18) 鳥塚莞爾、河 相吉、工藤正俊、他：新しい肝機能イメージング剤^{99m}Tc-GSAの第2相臨床試験。核医学 29 : 85-95, 1992
- 19) 工藤正俊、池窪勝治、藤堂彰男、他：レセプターイメージングによる肝機能評価；臨床的有用性の検討。日消誌 89 : 1349-1359, 1992
- 20) Kawa SKH, Tanaka Y : A quantitative model of technetium-99m-DTPA-galactosyl-HSA for the assessment of hepatic blood flow and hepatic binding receptor. J Nucl Med 32 : 2233-2240, 1991
- 21) 河田純男、福田和人、乾 由明、他：肝細胞の脂肪蓄積機序。臨床科学 28 : 1457-1463, 1992
- 22) Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, et al : Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. Arch Pathol 70 : 68-70, 1960
- 23) 西田俊朗、川島康生、田川邦夫：虚血障害の分子機作。代謝 24 : 379-387, 1987
- 24) 竹川節男：肝虚血時の細胞障害の発生機序における活性酸素の役割についての実験的検討。肝臓 30 : 459-467, 1989
- 25) 吉川敏一、小山田裕一、市川 寛、他：肝の虚血再灌流障害に対する活性酸素および脂質過酸化の関与。日消誌 87 : 199-205, 1990